

原 著

カルバペネム系薬投与患者における
耐性菌選択リスク因子の検討¹⁾ 昭和大学薬学部薬物療法学講座感染制御薬学部門²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座³⁾ 昭和大学病院薬剤部⁴⁾ 昭和大学医学部内科学講座（消化器内科学部門）⁵⁾ 昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）前田 真之¹⁾ 大戸 祐治^{2,3)} 村山純一郎^{2,3)}峯村 純子³⁾ 馬場 俊之⁴⁾ 吉田 仁⁴⁾金子 堯一⁵⁾ 茅野 博行⁵⁾ 小林 洋一⁵⁾石野 敬子¹⁾

抄録：カルバペネム系薬投与患者における耐性菌選択のリスク因子を検討するために、昭和大学病院で研究協力が得られた診療科における入院患者のデータを収集し解析した。カルバペネム系薬投与後に培養検査の結果が得られた患者を、耐性菌検出群と非検出群に分け、背景因子と抗菌薬の量的因子について単変量解析と多変量解析を行い、かつ、単変量解析で有意確率が0.20未満の因子については多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、「年齢70歳以上」、「在院日数」、「透析導入の有無」の3つが耐性菌検出に関わるリスク因子であることが示された。本研究で耐性菌検出の有無と抗菌薬の量的因子に有意な差を認めなかったことから、医療施設内の耐性菌検出状況を抗菌薬の量的因子だけで評価する際は得られた結果の解釈に注意が必要である。

キーワード：抗菌薬選択圧、カルバペネム系薬、抗菌薬適正使用

近年、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌、並びに腸内細菌科に属する細菌、ブドウ糖非発酵菌などのグラム陰性桿菌において、耐性菌の増加、多剤耐性化が進んでいる¹⁻³⁾。微生物の宿主となるヒトは何らかの薬剤耐性菌を常在細菌叢の中に保有しており、抗菌薬投与によってこのバランスが崩れた場合に、耐性菌による感染症発症のリスクが増加する⁴⁾。耐性菌の発生・伝播は抗菌薬による「選択圧」が重要な役割を果たしているとされる⁵⁻⁷⁾。このような背景の中、広域抗菌薬の使用量をコントロールすることにより、耐性菌の発生を抑える取り組みが報告されている⁸⁻¹¹⁾。特にカルバペネム系薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌まで抗菌スペクトルを有するため、常在細菌叢への影響も大きく、その使用量と選択圧との関連性が指摘されている。一方で、これら抗菌薬使用量と耐性菌の発生率が関連し

ないことが単一の医療施設のみならず、複数施設、全国規模の調査においても報告されており¹²⁻¹⁵⁾、抗菌薬使用量と耐性菌の発生要因の間には多くの交絡因子が存在することが考えられる。そこで、カルバペネム系薬が投与された患者の背景を個別に調査し、使用量を含めたカルバペネム耐性菌選択のリスク因子の検討を行った。

研究 方 法

1. 対象

2011年4月から2012年3月の期間に昭和大学病院に入院した患者で研究協力が得られた診療科を対象とし、カルバペネム系薬投与後から入院期間中に培養検査が提出された症例について以下の項目を調査・評価した。なお、本研究は昭和大学薬学部倫理委員会の承認（承認番号162号）を得て行った。

2. 調査項目および評価方法

診療録より年齢、性別、体重、血清クレアチニン値、悪性腫瘍・糖尿病・透析導入の有無、投与された抗菌薬の種類・投与量・投与期間、在院日数、培養提出、検出菌についてレトロスペクティブに調査を行った。悪性腫瘍、糖尿病、透析導入（腎不全）については、これら3つの条件を有する数に応じて0～3の4段階の数値を求め、基礎疾患のRisk index (RI) とした。また、多変量解析を行うにあたって年齢70歳以上、RIが2以上、腎機能障害の指標としてCockcroft-Gault式による推定クレアチニークリアランス (Ccr) が60 mL/min 未満をダミー変数化した。

抗菌薬使用量については、World Health Organization (WHO) が規定するDefined Daily Dose (DDD) (<http://www.whocc.no/atcddd/>) を用い、Antimicrobial Use Density (AUD) と投与期間内の使用バイアル総数を算出した。

各カルバペネム系薬のDDDは、以下の通りである。

imipenem/cilastatin (IPM/CS) = 2, meropenem (MEPM) = 2, doripenem (DRPM) = 1.5, biapenem (BIPM) = 1.2

なお、panipenem/betamipron を投与された対象症例は存在しなかった。

AUDは抗菌薬投与患者以外も含めた在院日数あたりの使用密度で算出されるが、本研究ではカルバペネム系薬投与患者個人の使用量を評価するため、患者個人の在院日数(100日)あたりの使用密度(Antimicrobial Use Density in an individual unit; AUD-iu)を次のように算出した。

AUD-iu = [入院期間のカルバペネム系薬使用量 (g) × 100] / [DDD × 在院日数]

カルバペネム系薬に対する耐性菌は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準に準じ、IPMもしくはMEPMに対して耐性(Resistant; 獲得耐性)と判定された細菌、ならびにEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) の基準に準じ、自然耐性または無効とされる細菌および真菌とした¹⁶⁻¹⁸⁾。これらをカルバペネム系薬投与以降に培養検体から耐性菌検出群と非検出群に分けて比較検討した。

3. 統計処理

連続変数の解析はt検定、カテゴリー変数の解析

は χ^2 検定を適用し、いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした。単変量解析で有意確率が0.20未満となった因子については耐性菌検出の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析で解析した。統計ソフトはIBM SPSS Statistics 21 (日本IBM (株)) を用いた。

結 果

1. 患者背景

対象症例は381例で、耐性菌非検出群が230例、耐性菌検出群が151例であった。各群の患者背景、投与された抗菌薬の種類をTable 1に示す。

2. 耐性菌選択因子の解析

単変量解析で有意確率が0.20以下であった9個の因子は、さらに多変量解析を行った(Table 1)。ただし、有意確率0.20以上であった3つの因子のうちAUD-iuは耐性菌の選択圧に関して重要と考え多変量解析に加えた。

多重ロジスティック回帰分析を行うにあたり、各連続変数の散布図で著しく直線関係を示す変数は存在しないことを確認した。また、spearmanの順位相関係数では各変数間において、 $|r| \geq 0.7$ の相関係数を示すものは存在しなかった。

変数増加法ステップワイズ(尤度比)による多重ロジスティック回帰分析の結果、年齢70歳以上(オッズ比(odds ratio; OR): 1.962, 95%信頼区間(confidence interval; CI): 1.253-3.074, $p = 0.003$), 在院日数(OR: 1.009, 95% CI: 1.002-1.015, $p = 0.009$), 透析導入(OR: 3.836, 95% CI: 1.938-7.591, $p = 0.000$)が耐性菌検出のリスクであった(Table 2)。

ロジスティック回帰分析の有意性は、モデル χ^2 検定およびHosmer-Lemeshowの検定により確認した。モデル χ^2 検定の結果は $p < 0.01$ で有意であり、各変数も有意であった。Hosmer-Lemeshowの検定結果は $p = 0.408$ で、判別率的中率は64.0%であった。実測値に対して予測値が $\pm 3 \times$ 標準偏差を超えるような外れ値は存在しなかった。

考 察

抗菌薬投与による耐性菌選択の惹起に関する報告は多いが^{5-7, 19)}、投与された患者側の耐性菌選択の要因は十分に検討されていない。そこで、抗菌薬選

Table 1 Patient characteristics and risk factors for drug resistant organisms detection: univariate analysis*

Variables	Patient without drug-resistant organisms (n = 230)	Patient with drug-resistant organisms (n = 151)	p-value
Age (years)	68.0 ± 16.1	73.6 ± 13.4	—
Age ≥ 70 years	123	104	0.003
Gender (Male/Female)	155/75	111/40	0.203
Weight (kg)	57.2 ± 13.8	55.1 ± 12.9	—
Creatinine clearance (mL/min)	62.9 ± 39.1	48.3 ± 33.4	—
Renal dysfunction (Ccr < 60)	123	106	0.001
Length of stay (days)	33.5 ± 33.2	46.7 ± 43.1	0.002
Comorbid disease			
Malignancy	93	51	0.190
Diabetes mellitus	83	67	0.105
Hemodialysis (renal failure)	14	32	0.000
Risk index			
Risk index - 0	84	46	—
Risk index - 1	102	62	—
Risk index - 2	44	41	—
Risk index - 3	0	2	—
Risk index (≤ 1)	186	108	0.034
Risk index (≥ 2)	44	43	—
Types of carbapenems			
imipenem/cilastatin	4	0	—
meropenem	187	98	—
doripenem	38	53	—
biapenem	1	0	—
Duration of administration (days)	11.0 ± 11.3	14.9 ± 18.4	0.023
AUD-iu	35.4 ± 48.8	29.8 ± 35.1	0.223
Number of administered vials	27.5 ± 29.0	35.2 ± 37.4	0.024
Administered antibiotics before carbapenem	65	40	0.705
Types of drug-resistant organisms		total number	
acquired resistance	—	67	—
intrinsic resistance	—	123	—
fungus	—	50	—

mean ± S.D.

* Chi-square tests used for comparisons categorical variables, and student's t-tests used for comparisons continuous variable.

All clinically relevant variables with a p-value of < 0.2 were then included in a forward stepwise logistic regression model.

Table 2 Risk factors for drug resistant organisms detection: multivariate analysis*

Risk factors	Partial Regression Coefficient	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Age ≥ 70 years	0.674	1.962	1.253-3.074	0.003
Length of stay	0.009	1.009	1.002-1.015	0.009
Hemodialysis	1.344	3.836	1.938-7.591	0.000

* Forward stepwise logistic regression model

択圧における重要な薬剤と考えられているカルバペネム系薬を投与された患者における耐性菌検出に関わるリスク因子の探索を本研究の目的とした。単変量解析の結果は、年齢 70 歳以上、在院日数、透析導入、腎機能障害、RI 高値といった患者側の因子によるものと、カルバペネム系薬の投与期間および投与バイアル数といった抗菌薬の量的な因子に有意差がみられた。多重ロジスティック回帰分析の結果、年齢 70 歳以上、在院日数、透析導入といった患者側の要因が耐性菌選択のリスク因子であった。

抗菌薬使用量と耐性菌発生率との相関については多くの報告があるが⁸⁻¹¹⁾、今回の個別調査においては使用量と耐性菌発生に相関がみられず、使用量そのものは要因ではなかった (Table 1, AUD-*iu*)。単変量解析はカルバペネム系薬の投与期間と投与バイアル総数に有意な差がみられる一方で AUD-*iu* に差がみられないことから、AUD を算出する際の入院期間による補正が大きな要因であることを示唆した。加えて、AUD 算出の際は、抗菌薬投与の有無にかかわらず、医療施設の全入院患者の在院日数で補正するため、耐性菌発生との相関はさらに低くなることが推察される。また、多変量解析の結果は抗菌薬の全ての量的要因に有意差を示さなかったことから、AUD を含む抗菌薬の使用量と耐性菌検出率が相関しないことを示唆している。以上の結果を統合すると、医療施設における抗菌薬使用量・耐性菌の関係と、個々の症例における耐性菌発生リスクは異なる事象として捉える必要がある。

今回の多変量解析の結果で有意となったリスク因子は、抗菌薬以外の医療行為への暴露が耐性菌発生に強く関わっていることを示唆している。解析症例数は少ないが、MEPM と緑膿菌耐性化因子の検討を行った小笠原らの研究では、Intensive Care Unit (ICU) 入室に耐性化リスクの傾向がみられ、MEPM の投与量および投与日数には相関が認められなかったことを報告している²⁰⁾。また、高橋らはカルバペネム系薬と耐性緑膿菌検出のリスク因子を検討し、カルバペネム系薬使用歴、中心静脈カテーテル挿入がリスク因子であったことを報告している²¹⁾。これらは、抗菌薬の量的要因よりも種々な医療行為への暴露がリスク要因であることを示しており、本研究の結果と矛盾しない。

患者の原疾患・受けた医療行為の内容、培養検体

の種類、入院までの経過は耐性菌選択に関する別のリスクとなる可能性があるが本研究では検討できなかった。これらは、今後の検討課題である。

本研究より、カルバペネム系薬投与患者における耐性菌選択には、高齢、長期入院、透析導入といった容易に回避できない要因が関わっていることが示された。カルバペネム系薬投与患者の耐性菌対策には、抗菌薬適正使用だけでなく、個々の患者の医療行為を幅広くカバーした対策が必要であると考えられる。これには、医療従事者と患者間の水平伝播を防ぐための手指衛生を行うことが現実的な対策として考えられる²²⁾。また、透析導入患者は宿主が易感染状態であることと、定期的な医療行為への暴露があるため徹底的な感染対策が必要である。さらに本研究で、個別症例における抗菌薬の量的因子と耐性菌検出に相関がみられなかったことから、医療施設内の耐性菌発生状況を抗菌薬の使用量との相関で評価する場合、施設で使用された抗菌薬の量は、個々の患者の耐性菌発生状況を反映していない可能性があり、結果の評価に注意が必要であることが明らかとなった。今後は、医療施設での AUD という量的評価だけではなく、患者個別の背景データを取り入れた新たな評価方法の確立が必要である。

謝辞 データ収集に協力いただいた昭和大学薬学部薬物療法学講座感染制御薬学部門の学生諸子に感謝いたします。

本研究は平成 24 年度昭和大学学術研究奨励金の助成を受けた。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Westh H, Zinn CS, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist*. 2004;10:169-176.
- 2) Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1085-1089.
- 3) Ishii Y, Alba J, Kimura S, *et al*. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 med-

- ical centers in Japan (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55:143-148.
- 4) Ueda T, Shibata H, Nakamura H, *et al*. Efficacy of laminar air flow room with or without clean nursing for preventing infection in patients with acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13 (Suppl 1):151-157.
- 5) McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*. 1983;5:1033-1048.
- 6) Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, *et al*. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1284-1290.
- 7) Fridkin S K, Steward C D, Edwards J R, *et al*. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*. 1999;29:245-252.
- 8) Bantar C, Sartori B, Vesco E, *et al*. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:180-186.
- 9) 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, ほか. カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移. 環境感染. 2006;21:162-167.
- 10) Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, *et al*. The impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a japanese teaching hospital. *Yakugaku Zasshi*. 2010;130:1105-1111.
- 11) 村木優一, 田辺正樹, 中村明子, ほか. 病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価. 医療薬学. 2010;36:316-322.
- 12) Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999;28:1062-1066.
- 13) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, ほか. Anatomical therapeutic chemical classification/defined daily dose system を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率. 日環境感染会誌. 2010;25:376-382.
- 14) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, *et al*. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection*. 2013;41:415-423.
- 15) 池本雅章, 華山博子, 栗原晋太郎, ほか. 広島県下 24 施設による抗菌薬使用密度と耐性菌分離率に関する地域共同サーベイランス. 日病薬師会誌. 2013;49:753-759.
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. (Clinical and Laboratory Standards Institute; M100-S21;31).
- 17) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2011.
- 18) Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al*. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268-281.
- 19) Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, *et al*. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:26-38.
- 20) 小笠原康雄, 長崎信浩, 大野公一, ほか. Meropenem 投与患者における緑膿菌耐性化因子の検討. 日環境感染会誌. 2012;27:419-424.
- 21) 高橋真由美, 金子俊幸, 平 浩幸. カルバペネム耐性緑膿菌検出に影響を及ぼす危険因子の検討. 日環境感染会誌. 2010;25:104-110.
- 22) Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:738-749.

A STUDY OF RISK FACTORS FOR ANTIBIOTIC SELECTIVE PRESSURE IN CARBAPENEM-TREATED PATIENTS

Masayuki MAEDA¹⁾, Yuji OTO^{2,3)}, Jun-Ichiro MURAYAMA^{2,3)},
Atsuko MINEMURA³⁾, Toshiyuki BABA⁴⁾, Hitoshi YOSHIDA⁴⁾,
Kyoichi KANEKO⁵⁾, Hiroyuki KAYANO⁵⁾, Yoichi KOBAYASHI⁵⁾
and Keiko ISHINO¹⁾

¹⁾ Division of Infection Control Sciences, Department of Pharmacotherapeutics,
Showa University School of Pharmacy

²⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy

³⁾ Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

⁴⁾ Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Showa University School of Medicine

⁵⁾ Division of Cardiology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Abstract — To study the risk factors for antibiotic selective pressure in carbapenem-treated patients, we analyzed the data for inpatients at Showa University Hospital, Tokyo, Japan. We performed univariate and multivariate analysis of two risk factors: patient background information and amount of antibiotic used in carbapenem-treatment patients with or without carbapenem-resistant organisms. Multiple logistic regression analysis was performed for factors with $P < 0.20$ in the univariate analysis. Multivariate analysis showed significant differences with three variables: age >70 years, hospital inpatient days, and hemodialysis. These results suggest that appropriate antibiotic use and infection control are important for the management of antibiotic-resistant organisms in carbapenem-treated patients. In addition, there was no significant difference between the antibiotic quantitative factors and carbapenem-resistant organism detection. Therefore, when evaluating the correlation between detection of antibiotic-resistant bacteria and usage of antibiotics in hospitals, it is necessary to pay attention to the interpretation of results.

Key words: antibiotic pressure, carbapenems, resistant bacterium

[受付 : 12 月 26 日, 2013, 受理 : 1 月 7 日, 2014]